



03 - 02 - 06

DPW/626

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: Laszlo Czollner et al. Attorney Docket: SAN1009US

Serial No.: 10/537,434 Group Art Unit: 1626

Filed: July 15, 2005

For: METHOD FOR PRODUCING SALTS OF TOLPERISONE

TRANSMITTAL OF CERTIFIED COPY OF THE PRIORITY APPLICATION

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

Enclosed is a certified copy of the priority application, Austrian Patent Application No. 1823/2002, filed December 5, 2002. A claim for priority has already been made and a suitable copy of the priority application should have already been forwarded by the International Bureau.

It is believed that no fees are due in connection with this submission. However if this is incorrect, please charge any additional fees to Deposit Account Number 16-2312.

Respectfully submitted,

Date: March 1, 2006

By

Customer No. 009561

Patrick J. O'Connell (33,984)
POPOVICH, WILES & O'CONNELL, P.A.
650 Third Avenue South, Suite 600
Minneapolis, MN 55402
Telephone: (612) 334-8989
Attorney for Applicants

Certificate of Express Mailing (37 C.F.R. § 1.10)

I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service as "Express Mail Post Office to Addressee" Mailing Label No. EV 769991715 US in an envelope addressed to: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 on the date indicated below.

Date: March 1, 2006

Signature:

Name: Jodi Jang

THIS PAGE BLANK (USPTO)

le Dienste
Itungsstellendirektion



zlegebühr € 13,00
riftengebühr € 52,00

enzeichen A 1823/2002

BEST AVAILABLE COPY

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

die Firma Sanochemia Pharmazeutika AG
A-1090 Wien, Boltzmanngasse 11,

am 5. Dezember 2002 eine Patentanmeldung betreffend

"Verfahren zum Herstellen von Salzen des Tolpersion",

überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der ursprünglichen, zugleich mit

dieser Patentanmeldung überreichten Beschreibung übereinstimmt.

Es wurde beantragt, Dr. Laszlo Czollner in Ebenfurth (Niederösterreich), Dr. Beate Kälz in
Steinbrunn (Burgenland), Dr. Jan Rothenburger in Theresienfeld (Niederösterreich) und

Dr. Stefan Welzig in Wien, als Erfinder zu nennen.

Österreichisches Patentamt

Wien, am 15. Juni 2005

Der Präsident:

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT



HRNCIR
Fachhochrechtssektor

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A 1823/2002

Unterschr.

(73) Patentinhaber: Sanochemia Pharmazeutika AG
Wien (AT)

(54) Verfahren zum Herstellen von Salzen des Tolperison

(61) Zusatz zu Patent Nr.

(66) Umwandlung von GM

(62) gesonderte Anmeldung aus (Teilung):

(30) Priorität(en):

(72) Erfinder: Czollner, Laszlo, Dr.
Ebenfurth (AT)
Kälz, Beate, Dr.
Steinbrunn (AT)
Rothenburger, Jan, Dr.
Theresienfeld (AT)
Welzig, Stefan, Dr.
Wien (AT)

(22) (21) Anmeldetag, Aktenzeichen:

2002 12 05 ,

(60) Abhängigkeit:

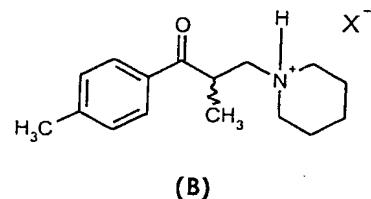
(42) Beginn der Patentdauer:

Längste mögliche Dauer:

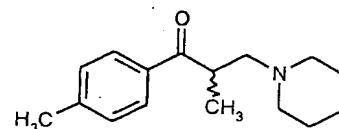
(45) Ausgabetag:

(56) Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen von Salzen und Hydraten von Tolperison durch Addition organischer und anorganischer Säuren mit der allgemeinen Formel B:



Tolperison ist der internationale Freiname für das Muskelrelaxans (RS)-2,4'-Dimethyl-3-piperidiniproponphenon mit der Summenformel $C_{16}H_{23}NO$. Tolperison ist ein muskelentspannendes Mittel (Muskelrelaxans), das an Bedeutung gewinnt, mit der nachstehenden Formel A



(A)

Hauptindikationen von Tolperison sind Erkrankungen, die mit schmerhaften Muskelverspannungen einhergehen, z.B. Wirbelsäulensyndrome, muskuläre Schmerzen bei degenerativen Erkrankungen, berufs- und sportbedingte Überlastungssyndrome und das Fibromyalgiesyndrom.

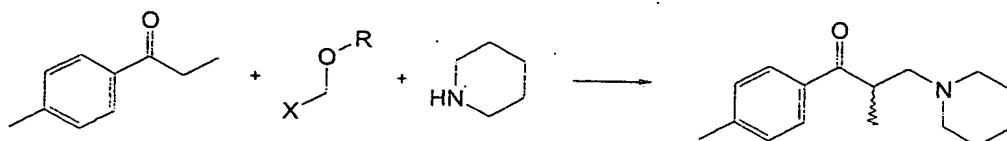
Ein Vorteil der Behandlung mit Tolperison ist, dass auch funktionelle Parameter, wie z.B. die Mobilität des Patienten, verbessert werden. Patienten mit langfristiger Einnahme von Tolperison haben durch das Fehlen zentraler Nebenwirkungen in der Regel ein gutes therapeutisches Verhältnis und die zum Therapieerfolg notwendige Vertrauensbasis zum weiteren Einsatz dieses Medikaments.

Tolperison und dessen Salze mit den allgemeinen Formeln A und B sind bekannt und können auf verschiedenen chemischen Wegen hergestellt werden. Die bekannten Verfahren haben den Nachteil, dass sie auf Grund niedriger Ausbeuten, oder kommerziell nicht erhältlicher Ausgangsmaterialien, sowie auf Grund komplizierter Reaktionsbedingungen im Industriemaßstab nur schwer durchführbar sind.

J. Labelled Cpd. Radiopharm 42, 1125-1134 (1999)

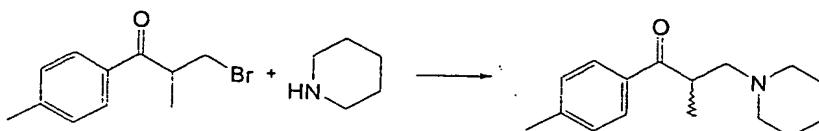
Um radioaktiv markiertes Tolperison herstellen zu können, schagten Ditriech und Fels einen Syntheseweg ausgehend von 4'-Methylacetophenon und Paraformaldehyd vor. Die mehrstufige Synthese führt zu einem Substanzgemisch und Tolperison kann nur durch Säulenchromatographie isoliert werden.

Jap. Pat. 04005283 A2 19920109



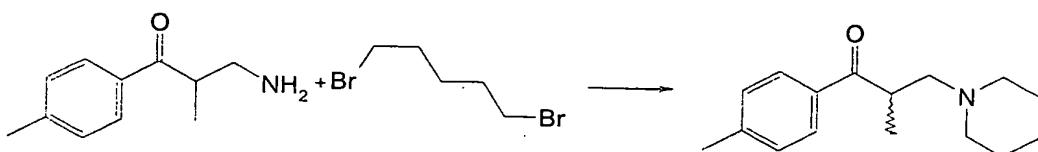
Nachteile dieses Verfahrens sind die mehrstufige Synthese, das Zwischenprodukt muß isoliert und gereinigt werden.

Jap. Pat. 54032480 19790309



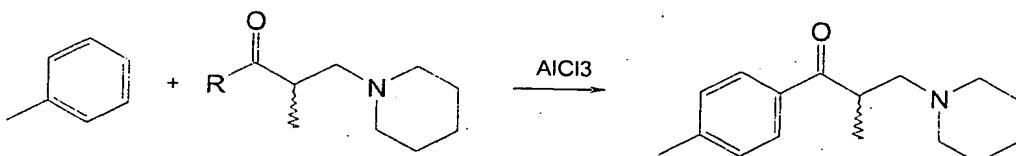
Die Herstellung des Halogen-Derivates ist aufwändig und teuer.

Jap. Pat. 54036274 19790316



Dieser Syntheseweg geht von teuren Ausgangsmaterialien aus und es entstehen mehrere Nebenprodukte (wg. Dibrompentan).

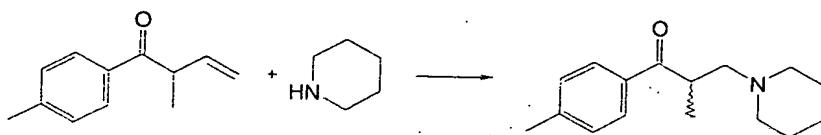
Jap. Pat. 54030178 19790306



R= OH oder Halog.

Das zu diesem Syntheseweg benötigte Ausgangsmaterial muss über mehrere Stufen hergestellt werden. Des Weiteren muss unter Feuchtigkeitsausschluß gearbeitet werden um die Hydrolyse von Aluminiumtrichlorid zu vermeiden.

Jap. Pat. 54027571 19790301



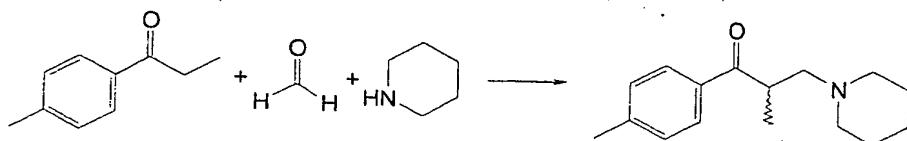
Dieser Syntheseweg geht von teuren Ausgangsmaterialien aus und es entstehen mehreren Nebenprodukte (wg. Vinylverbindung).

Chem. Pharm. Bull. 42, 1676 (1994):

Kazuharu et al. beschrieben in Chem. Pharm. Bull 42(8) 1676 (1994) die Herstellung von Tolperisone durch Mannich-Reaktion. Die publizierten Ausbeuten sind zwar relativ hoch, durch die wässrige Extraktion bilden sich allerdings mehrere Nebenprodukte. Nachteilig und teuer ist

die mehrstufige Aufarbeitung, da die Substanz zunächst in öliger Form und erst anschließend als Hydrochlorid isoliert wird.

RO 75-83082 19750804 (CAN 98: 125629)



Die Anwendung von Formaldehyd in nicht geschützter Form hat mehrere Nachteile, wie Wasser in Reaktionsgemisch, hohe Toxizität (IHL-TCLO HMN 17 mg/m³/30m; ORL-RAT LD50 100 mg kg⁻¹) oder Bildung von sehr schwer löslichem Paraformaldehyd.

Jap. Pat. 20,390 (1965)

Matatsugu et al. veröffentlichten eine Methode zur Herstellung von Tolperison ausgehend von Paraformaldehyd in einer Mischung aus Nitromethan : Ethanol : Toluol (40:5,5:11) unter Verwendung von wässriger Salzsäure. Die angegebene Reaktionsführung ergibt ein Konglomerat und das Arbeiten mit Nitromethan ist aufgrund seiner Gefährlichkeit teuer.

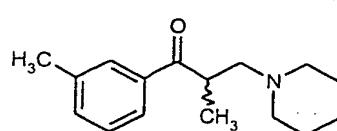
Hung. Pat. 144,997 (1956)

Nádor et al. beschreiben ein großtechnisches Verfahren zur Herstellung von Tolperison unter Verwendung von mit gasförmigem Formaldehyd gesättigten Ethanol. Dieses Verfahren führt zwar sofort zu Tolperison Hydrochlorid, die Ausbeuten sind aber niedrig und das Arbeiten mit gasförmigem Formaldehyd ist aufgrund seiner Gefährlichkeit teuer.

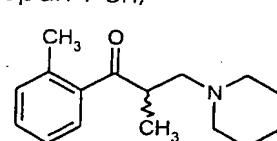
Unter unerwünschten Isomeren sind insbesondere gemeint:

(C): 2-Methyl-1-(3-methylphenyl)-3-piperidin-1-ylpropan-1-on;

(D): 2-Methyl-1-(2-methylphenyl)-3-piperidin-1-ylpropan-1-on;



(C)



(D)

Ausgehend von der Synthesemethode und der Qualität (Reinheit) der eingesetzten Ausgangsstoffe sind bisher folgende Verunreinigungen des Endproduktes (Tolperison) möglich:

Bezeichnung	Chemischer Name	Chemische Struktur
Piperidin HCl	piperidine hydrochloride	
C	2-methyl-1-(3-methylphenyl)-3-(1-piperidinyl)-propanone hydrochloride 3-tolperisone hydrochloride	

4-MPP	1-(4-methylphenyl)-propanone 4-methylpropiophenone	
E	2-methyl-1-(4-methylphenyl)-propanone	
D	2-methyl-1-(2-methylphenyl)-3-(1-piperidinyl)-propanone hydrochloride 2-tolperisone hydrochloride	

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein verbessertes, in technischem Maßstab durchführbares Verfahren zum Herstellen von Tolperison mit verbesserter Reinheit und dessen Salzen zu entwickeln, ohne dass die Nachteile der bekannten Synthesewege auftreten.

Gelöst wird diese Aufgabe mit einem Verfahren, das die Merkmale von Patentanspruch 1 aufweist.

Vorteilhafte Ausgestaltungen des erfindungsgemäßen Verfahren sind Gegenstand der Unteransprüche.

Mit den nachstehend beschriebenen analytischen Methoden können diese Verunreinigungen bis in einen Grenzbereich von 0,1% nachgewiesen werden.

1.1. Methode 1: Prüfung Gehalt Tolperison und Verunreinigungen 3-Tolperison (C), 4-Methylpropiophenon (4-MPP) und Vinylketon (E):

Die Bestimmung des Gehaltes von Tolperison und den genannten Verunreinigungen erfolgt mittels Messung gegen externe Standards auf einem HPLC System mit UV-Detektion. Die stationäre Phase besteht aus einem funktionalisierten Polysaccharid. Als mobile Phase wird ein binäres System aus Borat-Puffer und einem organischen Modifier (Acetonitril) verwendet.

1.2. Methode 2: Prüfung Gehalt 2-Tolperison (D):

Zur Bestimmung des Gehaltes von 2- Tolperison wird ebenfalls ein HPLC System mit UV-Detektion verwendet. Die stationäre Phase ist ein auf Silikat gebundenes Calixaren. Als mobile Phase wird eine Mischung aus Phosphat – Puffer und Methanol verwendet.

1.3. Methode 3: Prüfung Gehalt Piperidin Hydrochlorid:

Zur Bestimmung von Piperidin HCl wird eine quantitative LC/MS Methode verwendet. Die stationäre Phase besteht aus octadecysilyliertem Kieselgel. Die binären mobile Phase enthält Trichloressigsäure und Methanol.

Mit den beschriebenen Methoden können auch die Verbindungen C und D nachgewiesen (bestimmt) werden, obwohl sich diese Stellungsisomere in ihren chemischen Eigenschaften kaum von Tolperison unterscheiden und daher schwer voneinander zu trennen sind.

Bisher wurde zur Gehaltsbestimmung von Tolperison eine titrimetrische Methode verwendet (Pharm. Jap. XI), mit der nur die Summe der Verbindungen B, C und D erfasst werden kann.

Durch die neue HPLC-Methode zum Bestimmen von Tolperison, 2- Tolperison , 3- Tolperison und den übrigen Verunreinigungen und der LC/MS-Methode zum Bestimmen von Piperidin Hydrochlorid, sind die Probleme der bekannten Analysen beseitigt.

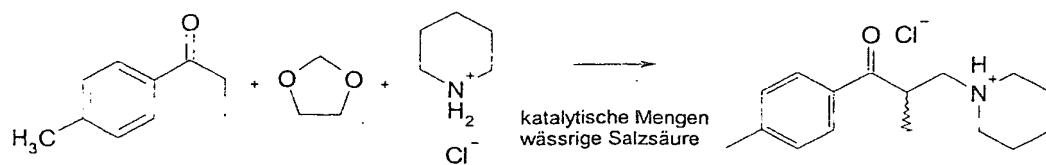
Mit diesen Analysenverfahren wurde die Reinheit von erfindungsgemäß hergestelltem Tolperison und von Tolperison in auf dem Markt befindlichen Präparaten bestimmt.

Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst:

Charge	2-Tolperison	3-Tolperison	Piperidin	Vinylketon	4-MPP
Mydeton 50 mg Tabl. von Gedeon Richter	0.3 %	0.8 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %
Mydeton 150 mg Tabl. von Gedeon Richter	0.6 %	1.2 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %
Mydocalm 50 mg Tabl von Strathmann	0.6 %	1.1 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %
Tolperison Erfindung	< 0.05 %	0.1 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %

Die in der Tabelle zusammengefassten Analysen zeigen, dass Tolperison in auf dem Markt befindlichen Produkten in seinem Reinheitsprofil, besonders im Gehalt an Stellungsisomeren, deutlich schlechter ist, als das gemäß der vorliegenden Erfindung erhältliche Tolperison und damit nicht den aktuellen Richtlinien der europäischen Behörden entsprechen.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Synthese von Tolperison lässt sich wie folgt wiedergeben:



Als Ausgangsmaterial werden 4-Methylpropiophenon, Piperidin Hydrochlorid und 1,2-Dioxolan als Reaktionspartner und letzteres in einer bevorzugten Ausführungsform auch als Lösungsmittel eingesetzt.

Das Verwenden von 1,2-Dioxolan an Stelle von Formaldehyd und die hohe Ausbeute nach der direkten Isolierung von Tolperison machen die einstufige Reaktion auch im Industriemaßstab wirtschaftlich.

Vorteilhaft bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ist, dass das eingesetzte 4-Methylpropiophenon mit bis zu 5 % 3-Methylpropiophenon und bis zu 2 % 2-Methylpropiophenon verunreinigt sein darf, und mit dem erfindungsgemäßen Verfahren dennoch die nötige Endproduktreinheit erlangt wird.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zum Herstellen von Salzen von Tolperison der Formel B kann in einer Ausführungsform für die in 1,2-Dioxolan durchgeführte Aminomethylierung wässrige Salzsäure in katalytischen Mengen eingesetzt werden. Dadurch kann das Endprodukt durch Zugabe von Ethylacetat und tert.-Butyl-methylether als leicht abtrennbares Salz des Tolperisons, gemäß allgemeiner Formel B beispielsweise als Chlorid (X = Cl) hergestellt und aus dem Reaktionsgemisch durch Fällung abgetrennt werden kann.

Das abgetrennte Salz von Tolperison besitzt bereits hohe Reinheit und ein günstiges Verunreinigungsprofil, kann jedoch bei Bedarf z.B. durch weiteres Umkristallisieren weiter gereinigt werden.

Insgesamt ist das Verfahren der Erfindung auch zur Durchführung im Industriemaßstab geeignet, da ein Reinigungsschritt mittels Salzfällung auch in industriiellem Maßstab nur einen geringen Aufwand darstellt. Das Verfahren der Erfindung lässt sich auch automatisiert ausführen.

Das Verfahren der Erfindung erlaubt das Herstellen von Salzen von Tolperison durch Addition von für die Pharmazeutik geeigneter Säuren. Bevorzugte Säuren sind Mineralsäuren, und hier insbesondere die Salzsäure.

Vorteilhafte erfindungsgemäße Verfahrensvarianten werden anhand der folgenden, Beispiele näher erläutert:

Beispiel 1:

Herstellung von Tolperison-Hydrochlorid

In einem 3-L-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Kalziumchloridrohr, Argoneinleitrohr und Rührer werden 200 ml 1,3-Dioxolan und 146,2 ml 4-Methylpropiophenon vorgelegt und mit 100 g Piperidin Hydrochlorid und 4,0 ml 33%iger wässriger Salzsäure versetzt. Der Pulvertrichter wird mit 20 ml 1,3-Dioxolan nachgewaschen, der Rührer eingeschaltet und das Reaktionsgefäß verschlossen. Die Reaktionsmischung wird einmal mit Argon gespült und bei 100 - 105°C Badtemperatur (83 - 86°C Innentemperatur) gerührt. Der weiße Niederschlag löst sich nach etwa 15 - 16 Stunden auf. Nach 18 - 20 Stunden zeigt das Dünnschichtchromatogramm kein Piperidin mehr. Nach 24 Stunden wird die Heizung

ausgeschaltet, das Ölbad entfernt, unter heftigen Röhren die klare Reaktionslösung noch warm mit 800 ml Ethylacetat versetzt, auf Raumtemperatur gekühlt und mit 400 ml Methyl-tert.-Butylether (MTBE) versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird bei 0 bis 10 °C weitere 2 Stunden gerührt, über eine Glasnutsche PO-3 abfiltriert und der Niederschlag zweimal mit je 200 ml MTBE nachgewaschen. Die Substanz wird im Vakuumtrockenschrank bei 75 - 80°C und 20 - 40mbar 16 bis 24 Stunden getrocknet.

Ausbeute: 206,5 g (89,1 %, berechnet auf Piperidin Hydrochlorid) farbloses Pulver

Smp.: 169 °C

Analyse:

Schmelzpunkt	2-Tolperison	3-Tolperison	4-Tolperison	Piperidin	Verunr. E	4-MPP
169°C	0.22 %	0.30 %	98.0 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %

Beispiel 2: Reinigung von Tolperison-Hydrochlorid

In einen 500ml-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 58,0 g Tolperison vorgelegt und mit 87 ml Isopropylalkohol versetzt. Die Reaktionsmischung wird bis zum Siedepunkt erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Die warme Reaktionslösung wird mit 261 ml MTBE versetzt und unter ständigem Röhren auf Raumtemperatur gekühlt. Die entstandene Suspension wird bei Raumtemperatur 14 - 18 Stunden gerührt, auf 5 - 10°C gekühlt und nach 2 - 3 Stunden Röhren abfiltriert. Der Niederschlag wird zweimal mit je 80 ml MTBE nachgewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 55 - 60°C und 30 - 50mbar 14 bis 24 Stunden getrocknet.

Ausbeute: 48,0 g (82,9 %) farblose Substanz

Smp.: 171 °C

Analyse:

Schmelzpunkt	2-Tolperison	3-Tolperison	4-Tolperison	Piperidin	Verunr. E	4-MPP
171°C	< 0.05 %	0.16 %	98.9 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %

Beispiel 3:

Industrielle Herstellung von Tolperison-Hydrochlorid

75 kg Piperidin Hydrochlorid und 105 kg 4-Methylpropiophenon werden in 180 kg 1,3-Dioxolan und 12 kg Salzsäure bei 90°C unter Stickstoffatmosphäre für 7 bis 20 Stunden erhitzt. Durch Zugabe von 500 kg Ethylacetat und 440 kg MTBE bei erhöhter Temperatur (40 - 80°C) wird eine Suspension des Produktes erhalten. Nach der Fest - Flüssig - Trennung wird das feuchte Produkt bei 60 - 80°C im Vakuum (200 - 500 mbar) über 12 - 24 Stunden getrocknet, wodurch 140 kg (81,5 %) farblose Kristalle erhalten werden.

Smp: 170°C

Analyse:

Schmelzpunkt	2-Tolperison	3-Tolperison	4-Tolperison	Piperidin	Verunr. E	4-MPP
170°C	0.47	0.36	97.8	0.9 %	< 0.05 %	< 0.05 %

Beispiel 4: Großtechnisches Umkristallisieren von Tolperison-Hydrochlorid

60 kg Tolperison (aus Beispiel 3) werden in 410 kg 2-Butanon und 71 kg Isopropanol unter Stickstoffatmosphäre auf Rückfluß erhitzt. Nach einer optionalen Heißfiltration wird durch Abkühlen eine Suspension des Produktes erhalten. Nach der Fest – Flüssig – Trennung wird das feuchte Produkt bei 60 – 80°C im Vakuum (200 – 500 mbar) über 12 – 24 Stunden getrocknet, wodurch 45 kg (75%) farblose Kristalle erhalten werden.

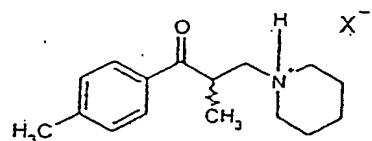
Smp.: 173°C

Analyse:

Schmelzpunkt	2-Tolperison	3-Tolperison	4-Tolperison	Piperidin	Verunr. E	4-MPP
173°C	< 0.05 %	0.14 %	98.5 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %

Zusammenfassend kann ein Ausführungsbeispiel der Erfindung wie folgt dargestellt werden:

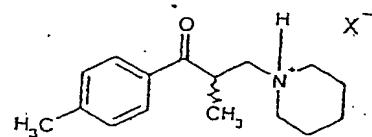
Beschrieben wird ein Verfahren zum Herstellen von einem Additionssalz von 2,4'-Dimethyl-3-piperidinopropiophenon (Tolperison) mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, der Formel



bei dem 4-Methylpropiophenon mit Piperidin-Hydrochlorid und 1,2-Dioxolan in Gegenwart einer Säure als Katalysator umgesetzt wird und das erhaltene Tolperison als Säureadditionssalz nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung abfiltriert wird.

Zusammenfassung:

Beschrieben wird ein Verfahren zum Herstellen von einem Additionssalz von 2,4'-Dimethyl-3-piperidinopropiophenon (Tolperison) mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, der Formel



bei dem 4-Methylpropiophenon mit Piperidin-Hydrochlorid und 1,2-Dioxolan in Gegenwart einer Säure als Katalysator umgesetzt wird und das erhaltene Tolperison als Säureadditionssalz nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung abfiltriert wird.

5. Dezember 2002

BRUNNEN PUBLIKATIONEN
PATENTANMÄLTEREI KG
1070 Wien, Österreich

Doppel

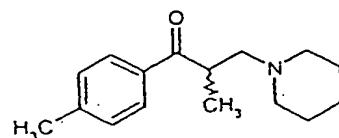
W5-199000-pAT
Sanochemia Pharmazeutika AG
in Wien, AT
B/A

A1823/2002

Untext

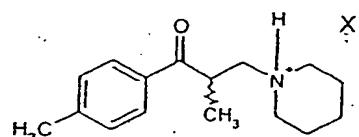
Patentansprüche:

1. Verfahren zum Herstellen von einem Additionssalz von 2,4'-Dimethyl-3-piperidinopropiophenon (Tolperison), der Formel (A)



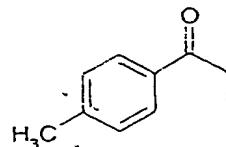
(A)

mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, der Formel (B)

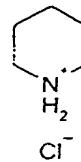


(B)

, dadurch gekennzeichnet, daß 4-Methylpropiophenon der Formel



mit Piperidin-Hydrochlorid der Formel



und 1,2-Dioxolan der Formel



in Gegenwart einer Säure als Katalysator umgesetzt wird und das erhaltene Tolperison als Säureadditionssalz nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung abfiltriert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion in Gegenwart katalytischer Mengen einer Säure, insbesondere wässriger Salzsäure, ausgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion in einem Lösungsmittel ausgeführt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion in 1,2-Dioxolan als Lösungsmittel in einem Konzentrationsbereich von 1 bis 6, vorzugsweise 3,6 mol/lit. Durchgeführt wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das erhaltene Tolperison mit einer anorganischen Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, in das Additionssalz übergeführt wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß Tolperison als Additionssalz durch Zugabe von wenigstens einem Gegenlösungsmittel, wie Ethylacetat und Methyl-tert.-butyl-ether, aus dem Reaktionsgemisch gefällt wird.

Sanochemia Pharmazeutika AG
vertreten durch:

DIPL.-ING. FRANERD BEER
DPL. ING. RUDOLF WITTE